

THESIS

WÜRZBURG

1967

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. H. Franke

DIE BESTIMMUNG
DER PHOSPHOHEXOSEISOMERASE BEI

LEBERKRANKEN

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Nossratossadat Herawi
aus Abadan/Iran

Würzburg 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0099

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. H. Franke

DIE BESTIMMUNG
DER PHOSPHOHEXOSEISOMERASE BEI
LEBERKRANKEN

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Nosratossadat Herawi
aus Abadan/Iran

Würzburg 1967

Referent: Professor Dr. med. H. Kleinfelder

Korreferent: Professor Dr. med. H. Franke

Tag der Promotion: 17. 11. 67

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Änderungen der Spiegel der Enzymaktivitäten im Plasma und ihre Ursachen	3
3. Patientengut	7
4. Methodik	9
5. Ergebnisse	11
6. Diskussion	25
7. Zusammenfassung	28
Literaturverzeichnis	29

1. EINLEITUNG

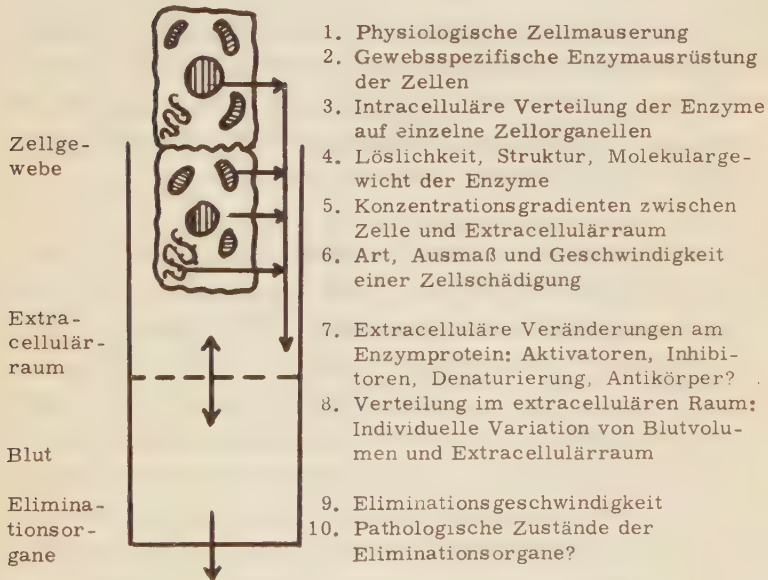
Die Bestimmung von Enzymaktivitäten im Blut, Serum und Plasma hat in den letzten Jahren zu großen Erfolgen auf dem Gebiet der klinischen Diagnostik geführt. Schon bald nach der Erforschung der enzymatischen Funktionen von Eiweißkörpern wurde um die Jahrhundertwende die Bestimmung der Blutdiastase (51) und der Blutlipase (36) als Methode der Pankreasdiagnostik beschrieben. Es dauerte etwa 30 Jahre, bis O. WARBURG durch die Entdeckung der optischen Testmethoden (47) und den Nachweis glycolytischer Enzyme im Serum normaler und tumortragender Ratten (46) der Enzymforschung einen neuen Anstoß gab. SIBLEY und LEHNINGER (44) bestätigten diese Befunde 6 Jahre später, und HILL und LEVY (25) fanden 1954 bei krebserkrankten Patienten eine Erhöhung der LDH-Aktivität. Seither wurde versucht, durch Bestimmung einer Vielzahl von Enzymen im Serum eine "enzymatische Karzinomdiagnostik" zu entwickeln (Lit. bei 3, 23, 31). Das Enzym Phospho-Hexose-Isomerase wurde von LOHMANN (29) entdeckt und nach den WARBURGschen Beobachtungen zur Tumordiagnostik zuerst von BRUNS und HINSBERG (10) und von BODANSKI u. a. (4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 21, 32, 42) herangezogen. Neben der Lactat- und Maltat-Dehydrogenase und der Trioseisomerase gilt es als ein gutes Indikatorenzym einer Krebserkrankung (31). Während die Enzymdiagnostik bei Tumorerkrankungen vor allem in den Frühstadien oft versagte (3, 6, 23, 31, 44, 48, 50, 55, 56, 58) und sich die Hoffnungen auf eine spezifische Krebsdiagnostik nicht erfüllten, sind damit hervorragende Erfolge bei einer Reihe weiterer sehr verschiedener Erkrankungen, wie Herzinfarkt, Muskeldystrophie (50), perniziöse Anämie und vor allem bei Lebererkrankungen erzielt worden (3, 11, 12, 16, 18, 19, 20, 23, 27, 39, 45, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 65). Schon vor den Veröffentlichungen WRÓBLEWSKIS (60) über die diagnostischen Möglichkeiten der Transaminasebestimmung war anhand der Untersuchungen über die

Phospho-Hexose-Isomerase klar, daß sich die Serumenzymbestimmung hervorragend zur Differentialdiagnostik und Verlaufskontrolle von Lebererkrankungen, speziell der Hepatitis heranziehen lasse (10). Die vorliegenden Untersuchungen sollen zur besseren Kenntnis der diagnostischen Möglichkeiten der Phospho-Hexose-Isomerasebestimmung beitragen.

2. ÄNDERUNGEN DER SPIEGEL DER ENZYM- AKTIVITÄTEN IM PLASMA UND IHRE URSACHE

Verschiedene Enzyme lassen sich in sehr unterschiedlichem Ausmaß zur klinischen Diagnostik heranziehen. Sie haben von Erkrankung zu Erkrankung eine sehr unterschiedliche Aussagekraft. In der folgenden Tabelle sind einige der wichtigsten Faktoren zusammengefaßt, die einen Einfluß auf die Aktivitäten eines Enzyms in Plasma und Serum haben können (22).

Tabelle 1: Faktoren mit Einfluß auf die Plasmaaktivitäten
der Enzyme



Die Phospho-Hexose-Isomerase ist ein Hauptkettenenzym der Glycolyse. Die Erhöhung seiner Aktivitäten bei pathologischen Zuständen zeigt nach heutiger Auffassung an, daß das Enzymprotein infolge einer Zellschädigung vermehrt in das Plasma gelangt. Da in der Zelle eine wesentlich höhere Konzentration des Enzyms herrscht als im Plasma (38), muß der Konzentrationsgradient unter Aufwendung von Energie durch die Membranen aufrecht erhalten werden (38, 40, 41). Es ist deshalb verständlich, daß eine Vielzahl von Erkrankungen zu einem Enzymverlust der Zelle führen kann. Von einem plötzlichen Zelltod, z.B. beim Herzinfarkt, ist dies hinlänglich bekannt (3, 23), und auch für die Hepatitis mit einer gesteigerten Nekroserate ist dies verständlich. Der Austritt von Enzymen in den extrazellulären Raum bei Zelltod reicht aber nicht, oder jedenfalls nicht allein, zur Erklärung des Phänomens des Enzymanstiegs im Serum bei Erkrankungen aus. WARBURG konnte zeigen (48, 49), daß Ascites-Tumorzellen bereits nach zeitweiliger Anaerobiose Enzyme an das umgebende Medium abgeben. WU und RACKER (52, 53) konnten enge Beziehungen zwischen Stoffwechseländerung und Enzymaustritt verfolgen, und auch am Menschen wurde nach kurzfristiger Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr des Armes ein Enzymanstieg im Serum beobachtet (24).

Der Austritt von Enzymen des intermediären Stoffwechsels aus den Zellen ist demnach nicht an einen Zelluntergang gebunden, sondern muß als ein sensibles, in der Regel schädigungsbedingtes Anzeichen einer Veränderung der Membranpermeabilität betrachtet werden (9, 40, 64). Für die Erkennung einer Schädigung eines bestimmten Gewebetyps ist das Aufsuchen von Enzymen wichtig, die speziell in den Zellen dieses Organes zu finden sind. Gelegentlich geben auch die organspezifischen Eigenschaften von Enzymen gleicher katalytischer Funktion Aufschlüsse auf deren Herkunft (Isozyme). Weiter hat man versucht, durch die Bestimmung von Enzymmustern im Serum und deren Vergleich mit den Enzymmustern in Organen Rückschlüsse auf den Ort und

die Art einer Schädigung zu ziehen. Während dies bei Lebererkrankungen möglich zu sein scheint (25, 26), waren bei den karzinomatösen Erkrankungen keine eindeutigen Ergebnisse zu sichern (31).

WARBURG hat nachgewiesen, daß der Stoffwechsel von Tumorgewebe sich durch eine größere glykolytische Aktivität gegenüber dem Stoffwechsel anderer Gewebe auszeichnet. Es ist deshalb verständlich, daß in der Krebsdiagnostik gerade die Enzyme der Glykolyse die besten Ergebnisse brachten (31). Da die Karzinomzellen aber körpereigene Zellen sind, sind karzinomspezifische Enzyme bisher nicht gefunden worden, und es scheint einer gewissen Größe des Tumors zu bedürfen, damit die physiologische Schwankungsbreite der Enzymaktivitäten in den pathologischen Bereich hinein verändert wird. Auch die Ursachen für die erhöhten Enzymaktivitäten bei Karzinomträgern sind nicht bekannt. Die wahrscheinlichsten Ursachen sind die veränderten energetischen Verhältnisse der Tumorzellen und ihre Auswirkungen auf die Membranpermeabilität und der Untergang von Tumor und umgebendem Gewebe infolge von unkoordiniert infiltrierendem Wachstum. Nach dem Austritt in das Plasma kommen die oben aufgeführten Faktoren zur Auswirkung, besonders die von Enzym zu Enzym unterschiedlichen Inaktivierungs- und Eliminationshalbwertszeiten (2, 14, 30, 33, 43). Da diese meistens nur wenige Stunden zu betragen scheinen (1, 13, 15, 17, 37, 43, 45), wird eine anhaltende Abgabe des Enzyms an das Blutplasma angenommen. WARBURG und CHRISTIAN (46) fanden, daß nach 24 Stunden 98 % intravenös gespritzter "Zymohexase" (Fructose Diphosphat Aldolase) aus dem Kreislauf von Ratten eliminiert wurde. Mit der Technik der Markierung von Enzymprotein mit radioaktiven Isotopen (17) wurden verschiedene Phasen bei der Elimination intravenös gegebener Enzymproteine beobachtet (13, 33, 37, 43, 45). Anfänglich verschwindet das Enzym sehr rasch aus dem Blut, es ist dadurch bedingt, daß sich ein Gleichgewicht zwischen Plasma extrazellulärer Flüssigkeit und Lymphe einstellt. Ein Übertritt intravenös verabreichter Enzyme in den Liquor cerebrospinalis wurde nicht be-

obachtet (13). Das Gleichgewicht hat sich beim Hund etwa 6-8 Stunden nach der Injektion eingestellt. In der nun folgenden Phase wird das Enzym mit einer langsameren Geschwindigkeit eliminiert, so daß insgesamt eine biphasische exponentielle Kurve resultiert (15). Es wurden Unterschiede in der Geschwindigkeit der Elimination zwischen verschiedenen Enzymen beobachtet, die jedoch nicht mit dem Molekulargewicht korreliert werden können (45). Das Enzymprotein scheint dabei weniger intravasal inaktiviert zu werden, sondern es wird auch noch unbekannterweise aus dem Plasma eliminiert oder excerniert (37).

Über den Ort des Enzymabbaues, d.h. über das Organ, das die Enzyme aus dem Blut entnimmt, ist bisher nur sehr wenig bekannt, und es bestehen diesbezüglich nur wenige und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Nach einer beidseitigen Nephrektomie sowie nach einer Ligatur beider Ureteren kam es zu einem leichten Anstieg der Aldolase im Blut. Ein durch zusätzliche Enzyminjektion erhöhter Spiegel sank jedoch wieder ab (43). Außerdem fand man normale Schwundkurven bei nephrektomierten und hepatektomierten Hunden. Die Enzymelimination kann also offensichtlich ohne Leber und Nieren vonstatten gehen (45). Eine Ausscheidung der Enzymproteine durch Urin und Galle in größeren Mengen ist schon durch den geringen Eiweißgehalt dieser Exkretionsflüssigkeiten unwahrscheinlich. Das Forschungsgebiet der klinischen Enzymologie bietet bis heute besonders wegen des mangelnden Grundlagenwissens mehr ungelöste als gelöste Probleme.

3. PATIENTENGUT

Die Untersuchungen wurden an 63 Patienten durchgeführt, entsprechend ihrer Erkrankung wurden sie in folgende Gruppen eingeteilt:

1. 13 Patienten mit Karzinom.

Dabon hatten 6 ein Magenkarzinom mit Lebermetastasen (4 waren anikterisch, 2 ikterisch). 1 Patient hatte ein Colonkarzinom und ein weiterer Patient ein Gallenblasenkarzinom (beide mit Lebermetastasen und Verschußikterus). Ferner 1 Patient mit Pankreaskarzinom mit Lebermetastasen und rechtsseitiger Hemiplegie, ferner je 1 Patient mit Blasen- und Rektumkarzinom, einer Struma maligna und Magenkarzinom mit Lungenmetastasen.

2. 16 Patienten mit Verschußikterus, 12 davon hatten eine Begleitcholezystitis oder Cholangitis, 1 Patient hatte einen Verschußikterus bei Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin).

3. 15 Patienten mit Leberzirrhose, 9 davon wahrscheinlich posthepatitischer Natur, davon wieder 4 dekompensiert, bei 2 Patienten bestand eine Hämochromatose, bei 2 bestand eine starke Leberverfettung (Alkoholzirrhose), bei weiteren 2 Patienten bestand zusätzlich eine Cholangitis.

4. 10 Patienten mit einer chronischen Hepatitis.

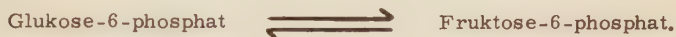
5. 9 Patienten mit einer akuten ikterischen Virushepatitis.

6. Bei einer Vergleichsgruppe von gesunden Probanden bestimmten wir Normalwerte der Phospho-Hexose-Isomerase. Unsere Werte lagen in guter Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur (4)

bei 24 BE. Alters- und Geschlechtsunterschiede sind früher schon ausgeschlossen worden. Die Diagnosen wurden mit Ausnahme der Patienten mit akuter Hepatitis durch Laparoskopie, Leberpunktion und Laparotomieprobe oder durch die Sektion gesichert. Die Diagnose der Patienten mit Verschlußikterus stützte sich auf röntgenologische Befunde und auf den Operationsbericht. Parallel zur Bestimmung der Phospho-Hexose-Iso-merase wurde eine Vielzahl weiterer Laborbestimmungen, besonders aber Bestimmung von Serum-Bilirubin, alkalischer Phosphatase und Serum-Eisen und Kupfer durchgeführt.

4. METHODIK

Die Bestimmung der Serum-Phospho-Hexose-Isomerasen-Aktivität wurde nach BODANSKY (4) ausgeführt. Dieses Enzym katalysiert das reversible Gleichgewicht



Zum Test angesetzttes Glukose-6-phosphat wird durch im Serum befindliches Enzym in Fruktose-6-phosphat umgewandelt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Trichlor-Essigsäure gestoppt und die Fruktose durch Zugabe von Resorcin in Salzsäure-Alkohol in einen roten Farbkomplex umgewandelt. Die Intensität der Färbung geht der Menge der gebildeten Fruktose parallel, sie wird an einem Spektrophotometer bei einer Wellenlänge von 490 m μ gegen einen Leerwert gemessen (35).

Reagenzien:

1. Veronalpuffer, 0,1 mpH 7,8
2. Glukose-6-phosphat, Natriumsalz, 0,06 mpH 7,4
3. Trichlor-Essigsäure, 5 %ig
4. Resorcin, 0,1 %ig in absolutem Äthanol
5. HCl, 30 %ig.

Herstellung der Substratpuffermischung (4):

7,82 g Barium, Glukose-6-phosphat-Tetrahydrat ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_9$ PBa $7\text{H}_2\text{O}$ Schwarz-Laboratories New York) wurden in 20 ml H_2O gelöst unter leichter Ansäuerung mit HCl. Durch Zugabe einer äquivalenten Menge Natriumsulfat (23,30 ml einer 10 %igen Na_2SO_4 -Lösung) und 160 ml Wasser fielen die Barium-Ionen aus und nach Abzentrifugieren wurde mit 2 n NaOH auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellt und die Lösung auf

600 ml aufgefüllt. Zur Herstellung der gepufferten Substrat-Reagenz-Lösung wurden 83,3 ml der 0,03 molaren Na-Glukose-6-phosphat-Lösung mit 250 ml Veronal-Acetat-Puffer und 250 ml 0,1 n HCl gemischt und mit Wasser auf 1 l aufgefüllt. Die gepufferte Substratlösung ist 0,0025 molar in bezug auf Glukose-6-phosphat und 0,0715 molar in bezug auf den Puffer.

Testansatz:

0,5 ml Serum wurden mit 2 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und im Wasserbad auf 37 ° C erwärmt, 0,5 ml dieser Verdünnung wurden zu 2 ml Substrat-Puffer-Mischung, ebenso im Wasserbad erwärmt, zugefügt. Nach gründlicher Mischung wurde der Testansatz 30 min lang bei 37 ° inkubiert. Zum Stoppen der Reaktion wurden 2,5 ml einer 5 %igen Trichlor-Essigsäure hinzugefügt. Der Fruktose-Leerwert wurde aus 2 ml gepufferter Substratlösung, 2,5 mg 5 %iger Trichloressigsäure und 0,5 ml verdünntem Serum gewonnen. Die Bestimmung der entstandenen Fruktose wurde nach den Vorschriften von ROE (35) durchgeführt. Die mit Trichloressigsäure versetzte 0- und 30 min-Probe wurde filtriert, zu 2 ml des Filtrats wurden 2 ml 0,1 Resorcin in absolutem Äthylalkohol und 6 ml 10 n HCl gegeben. Der Inhalt wurde durchmischt und für 15 min in einem Wasserbad von 80 ° erwärmt. Die resultierenden kirschroten Lösungen wurden in 15 mm Küvetten bei der Wellenlänge von 490 m μ in einem Spektrophotometer (Colemann-junior) abgelesen. Die Werte wurden aus einer Eichkurve ermittelt, 25, 50, 100, 50 und 200 mg Fruktose dienten als Einwaagen zur Herstellung der Eichkurve.

5. ERGEBNISSE

In der ersten Abbildung sind die gefundenen Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase im Serum aufgezeichnet. Zum Vergleich wurden die bei denselben Patienten gefundenen Werte der alkalischen Phosphatase vor allem im Hinblick auf die Differentialdiagnose eines Verschlaußikterus benigner oder maligner Natur gegenübergestellt. (Siehe Seite 12)

Auffällig ist hier, daß die Phospho-Hexose-Isomerase besonders bei den Patienten mit Lebermetastasen sowie bei den Patienten mit einer Virus-Hepatitis in der ersten Krankheitswoche besonders hoch lagen, während die Werte der alkalischen Phosphatase sowohl bei den Patienten mit einem Verschlaußikterus als auch bei den Karzinom tragenden Patienten mit Lebermetastasen sehr hoch lagen. Bei der Virus-Hepatitis steigt die Phospho-Hexose-Isomerase wesentlich höher an als die alkalische Phosphatase, ähnlich wie man dies von den Transaminasen her kennt. In der Tabelle 2 sind die gemessenen Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase der alkalischen Phosphatase neben Serumbilirubin, Serumeisen- und Kupfer aufgetragen. (Siehe Seite 13)

Sehr hohe Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase zeigen jeweils die Karzinomträger, bei denen Lebermetastasen, durch Laparoskopie oder Sektion gesichert, vorhanden waren. Die höchsten Werte fanden wir bei Patienten, bei denen schon ein deutlicher Ikterus bestand, ohne daß hier aber eine feste Korrelation zu erkennen war. Bei allen Karzinomträgern war die Eisen-Kupfer-Relation deutlich pathologisch. In der Tabelle 3 wurden die Phospho-Hexose-Isomerase-Aktivitäten mit den Aktivitäten der alkalischen Phosphatase und den Bilirubinwerten bei Verschlaußikterus im Serum verglichen. (Siehe Seite 14)

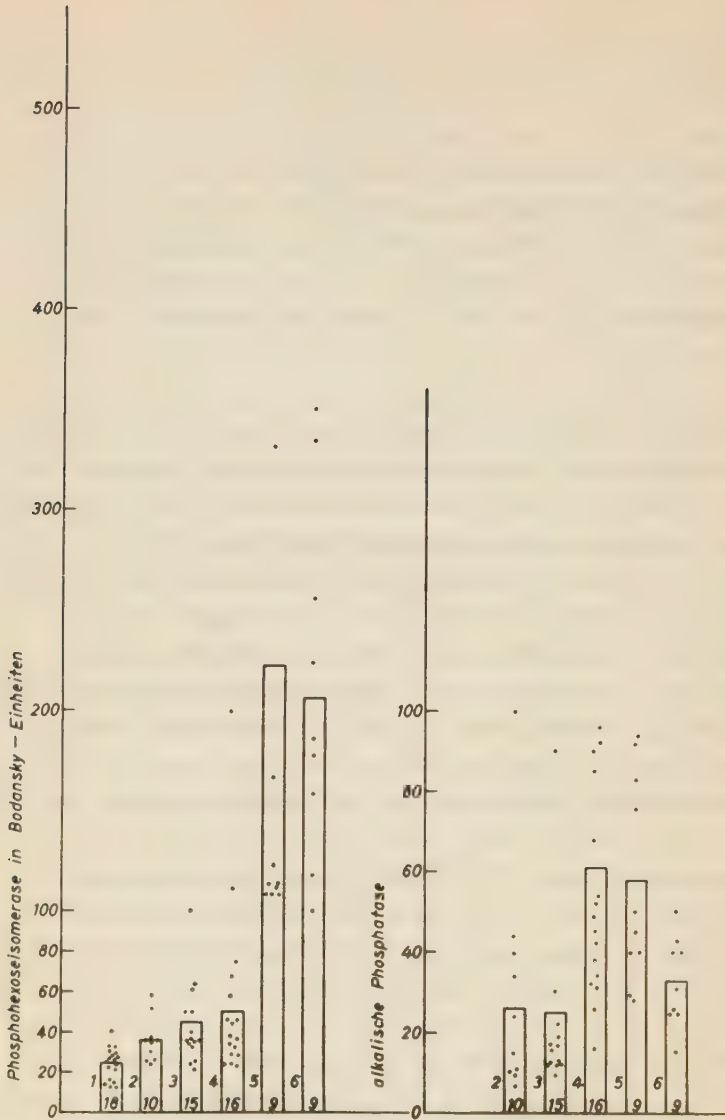


Abb. 1

Mittlere Aktivität der Serum-Phospho-Hexose-Isomerase und alkalischen Phosphatase bei (1) Gesunden, (2) Patienten mit chronischer Hepatitis, (3) Lebercirrhose, (4) Verschlaußikterus, (5) Lebermetastase, (6) Virus-Hepatitis - erste Krankheitswoche. - Die Zahlen in den Säulen geben die Anzahl der untersuchten Einzelpersonen an. Die Punkte zeigen die Einzelwerte an.

Tabelle 2

Die PHI-Aktivität im Serum bei Carcinomträgern mit Lebermetastasen

Patient	Al- ter	Diagnose	PHI-Ak- tivität	alkal. Phosphatase	Serum Bilirubin	Fe	Cu
T. J. ♀	64	Magen Ca Lebermeta.	331 E	76 E	0,83 mg%	20	163,83
S. A. ♂	65	Magen Ca Leber- und Netzmeta.	109 E	28,1 E	1,35 mg%	30	174
S. K. ♂	59	Magen Ca Lebermeta.	109 E	40 E	0,77 mg%	45	163
K. A. ♂	52	Magen Ca Lebermeta.	111 E	40 E	0,46 mg%	32	170,32
H. R. ♂	60	Magen Ca Lebermeta. Verschlußikte- rus	314 E	83,23 E	5,75 mg%	29	174,32
L. A. ♂	62	Magen Ca. Lebermeta. Verschlußikte- rus	314 E	45 E	8,52 mg%	40	160,38
A. N. ♂	74	Colon Ca Lebermeta. Verschlußikte- rus	530 E	92 E	8,28 mg%	22,38	189,1
O. J. ♂	71	Gallenblasen Ca Lebermeta., Ver- schlußikterus	123 E	94 E	25 mg%	20,52	192,18
R. B. ♀	67	Pankreas Ca Lebermeta.	166 E	50 E	1,83 mg%	22,76	123,22
L. J. ♂	75	Blasen Ca	109 E	29 E	0,51 mg%	-	-
W. S. ♂	72	Rectum Ca	46 E	29 E	0,64 mg%	-	-
U. H. ♂	72	Struma maligna	51 E	6,75 E	0,46 mg%	-	-
G. L. ♀	68	Magen Ca Lungenmeta.	70 E	18,3 E	0,60 mg%	-	-

Tabelle 3

PHI-Aktivität im Serum bei Verschlúßikterus

Nr.	Patient	Alter	Diagnose	PHI	alkalische Phosphatase	Serum Bilirubin
1	B. E. ♀	33	Verschlúßikterus Morbus Hodgkin	29 E	90 E	26,4 mg %
2	G. A. ♂	56	Cholelithiasis	37 E	49,2 E	11,20 mg %
3	B. B. ♀	48	Cholelithiasis	69 E	68 E	6,89 mg %
4	H. R. ♀	22	Cholelithiasis Cholecystitis	75 E	38,7 E	
5	M. R. ♂	50	Cholelithiasis Cholangitis	111 E	52 E	11 mg %
6	M. H. ♂	55	Cholelithiasis Cholecystitis	29 E	31,2 E	1,80 mg %
7	S. J. ♀	63	Cholelithiasis Cholecystitis	43 E	54 E	11,6 mg %
8	B. N. ♀	40	Cholelithiasis Cholecystitis	46 E	32,5 E	4,60 mg %
9	M. B. ♀	52	Cholelithiasis Cholecystitis Cholangitis	39 E	96,1 E	16,50 mg %
10	S. H. ♀		Cholelithiasis Cholecystitis Cholangitis	24 E	92,9 E	2,40 mg %
11	V. B. ♀	26	Cholelithiasis Cholecystitis Cholangitis	59 E	45 E	7,6 mg %
12	B. A. ♀		Cholelithiasis Cholecystitis	23 E	42 E	1,50 mg %
13	W. M. ♂	66	Cholelithiasis Cholecystitis Cholangitis	46 E	85 E	7,28 mg %
14	P. M. ♀	24	Cholecysto- pathie	34 E	16,1 E	6,2 mg %
15	S. G. ♀		chronische Cholecystitis	32 E	26 E	8,26 mg %
16	H. G. o	18	Cholelithiasis Cholecystitis	24 E	44 E	16,50 mg %

Alkalische Phosphatase und Serumbilirubin lassen eine gewisse, wenn auch nicht strenge Korrelation erkennen. Hohe Bilirubinwerte gehen meistens auch mit hohen Aktivitäten der alkalischen Phosphatase im Serum einher. Die Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase waren unabhängig von der Höhe der Bilirubinwerte normal oder leicht pathologisch. In der Tabelle 4 sind die Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase und der alkalischen Phosphatase bei Patienten mit Leberzirrhose verschiedener Genese anderen Laborwerten gegenübergestellt. Den höchsten Wert zeigte hier der Patient Nr. 4, wo eine aktiv chronische Hepatitis in eine Zirrhose übergeht, ohne daß das Bilirubin und die Serumlabilitätsproben dies erkennen ließen, während eine Leberzirrhose, die sich auf der Basis einer Cholangitis entwickelte (sekundär biliäre Zirrhose), eine normale Aktivität der Phospho-Hexose-Isomerase, aber schwer pathologische Aktivitäten der alkalischen Phosphatase zeigt. Bei einem Patienten mit Leberkoma (Nr. 12) war die Phospho-Hexose-Isomerase nur gering erhöht. Auch eine in die Zirrhose übergehende Leberverfettung ging mit leicht erhöhten Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase bei völlig normalem Bilirubin und bei Patient Nr. 15 auch mit weitgehend unauffälligen Trübungsproben einher. (Siehe Seite 16)

In der Tabelle 5 sind eine Reihe von Laborwerten bei Patienten mit chronischer Hepatitis zusammengestellt. (Siehe Seite 17)

Auch hier besteht keine Korrelation zwischen Phospho-Hexose-Isomerase-Aktivität und den Werten der alkalischen Phosphatase. Die deutlich pathologischen Werte der Trübungsproben, besonders der Takata-Ara-Reaktion gingen aber meist mit leicht pathologischen Werten der Phospho-Hexose-Isomerase einher, während normale Takata-Befunde (siehe Patient Nr. 3, 4, 5) auch normale Phospho-Hexose-Isomerase-Aktivitäten aufwiesen. Wegen der geringen Fallzahlen läßt sich aber nicht erkennen, ob hier eine sichere Relation gegeben ist. Bei einigen Fällen

Tabelle 4

Die Aktivität der PHI und alkalischen Phosphatase bei Lebercirrhose und
-Verfettung

Nr.	Patient	Alter	Diagnose	PHI-Akt. E	alkal. Phosphat. E	Serum Bili-rubin mg %	Takata mg %	Thymol E	
1	W. C. ♀	37	Lebercirrhose	33	12,65	1,28	50	5,5	6
2	H. F. ♂	55	Lebercirrhose	35	13	1,11	30	+	23
3	F. H. ♂	50	Lebercirrhose	24	-	0,92	70	4	5
4	S. O. ♂	71	Leberparenchym-schaden, beginnende Cirrhose	100	19,7	1,40	50	+	9
5	H. A. ♂	53	cholangitische Lebercirrhose	21	16,9	2,85	30	8	10
6	K. R. ♀	52	cholangitische Lebercirrhose	25	90	1,84	60	9	7
7	G. H. ♂	48	Hämochromatose Lebercirrhose	34,5	17,5	1,90	40	6	9
8	H. M. ♀	74	Hämochromatose Lebercirrhose	35	22,4	3,3	40	+	20
9	S. E. ♂	56	atrophische Lebercirrhose	61	13,4	0,80	70	7	4
10	B. L. ♂	72	dekompensierte Lebercirrhose	50	12,2	7,35	50	8,72	8
11	M. F. ♂	80	dekompensierte Lebercirrhose	50	12,2	7,35	50	8,72	8
12	M. R. ♂	64	Lebercoma bei dekompensierter Lebercirrhose	35	-	5,51	40	4	6
13	E. B. ♀	66	dekompensierte Lebercirrhose	40	15,63	9,50	40	++	20
14	W. A. ♀	32	starke Leberverfettung Fettcirrhose	64	9,1	0,25	60	8	8
15	R. J. ♂	52	starke Leberverfettung Fettcirrhose	34	30	0,69	90	2	2

Tabelle 5

Chronische Hepatitis

r.	Patient	Al- ter	Diagnose	PHI- Aktivi- tät E	alkal. Phos. E	Bili- rubin mg %	Takata mg %	Thymol E	Zn SO 4	Fe Gam- ma	C Gar m
1	W. K. ♀	37	chronische Hepatitis	37	44	0,95	50	5	8	71	176
2	A. R. ♂	53	chronische Hepatitis	58	24	3,7	40	8	12	170,7	143
	ders.	53	vor der Ent- lassung	24	18,9	0,95	40	8	12	-	-
3	K. M. ♂		chronische Hepatitis	24	15,4	0,50	90	25	2	87	181
4	F. O. ♂	46	chronische Hepatitis	26	8,8	2,06	90	4,5	3	-	-
5	K. R. ♂	56	chronische Hepatitis	25	11,1	1,15	100	2,5	2	-	-
6	M. L. ♂	60	chronische Hepatitis	36	10	18,50	70	10	8	-	-
7	H. S. ♂	53	chronische Hepatitis	39	6,1	17,5	50	+	8,9	-	-
	ders.	53	vor der Entlassung	17	6,1	2	80	•	3,8	-	-
8	L. M. ♂	81	chronische Hepatitis mit cholan- gitischer Komponente	35	40	2,26	60	4	4	-	-
9	G. F. ♂	28	chronische Hepatitis	30	34	0,68	40	+++	22	-	-
	ders.	28	vor der Entlassung	25	29,2	0,48	50	+	-	-	-
10	M. P. ♂	67	chronische Hepatitis mit cholan- gitischer Komponente	51	100	14,3	70	5	2,25	-	-
	ders.	67	vor der Entlassung	42	98	3,69	80	4	3	-	-

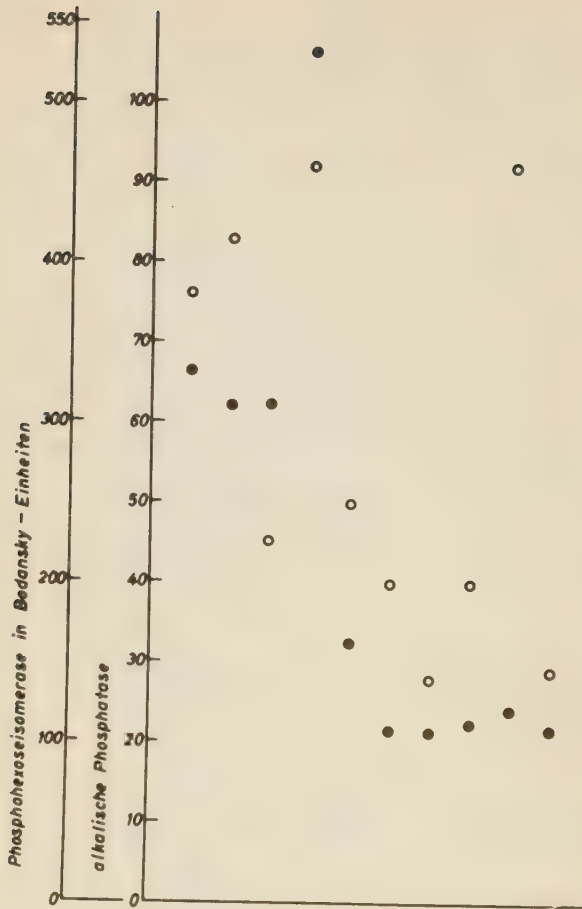


Abb. 2

Die Phospho-Hexose-Isomerase-Aktivität und ihre Beziehung zur alkalischen Phosphatase bei Patienten mit Lebermetastasen.

● = PHI ○ = alkalische Phosphatase 10 verschiedene Patienten.

(2, 7, 8, 9 und 10) manifestiert sich eine durch stationäre Behandlung erzielte Besserung im Absinken pathologischer Enzymaktivitäten. In den nächsten Abbildungen sind einige Beobachtungen über klinische Verläufe bei akuter ikterischer Virus-Hepatitis aufgezeichnet.

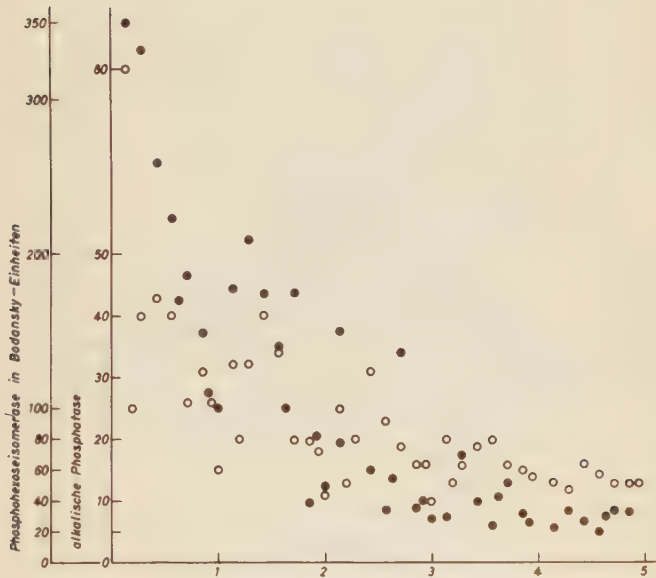


Abb. 3

Normalisierung der Serum-Phospho-Hexose-Isomerase-Aktivität und der alkalischen Phosphatase während des Heilungsverlaufes bei Virus-Hepatitis bei 9 verschiedenen Patienten

- = alkalische Phosphatase
- = Phospho-Hexose-Isomerase

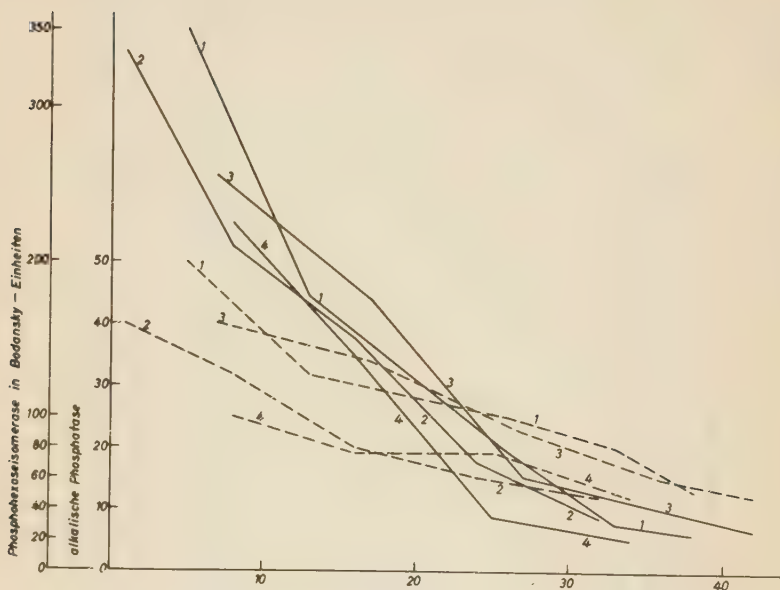


Abb. 4

Normalisierung der Serum-Phospho-Hexose-Isomerase-Aktivität während des Heilungsverlaufes bei Virus-Hepatitis und ihre Abhängigkeit mit alkalischer Phosphatase bei 4 verschiedenen Patienten

———— = PHI

----- = alkalische Phosphatase

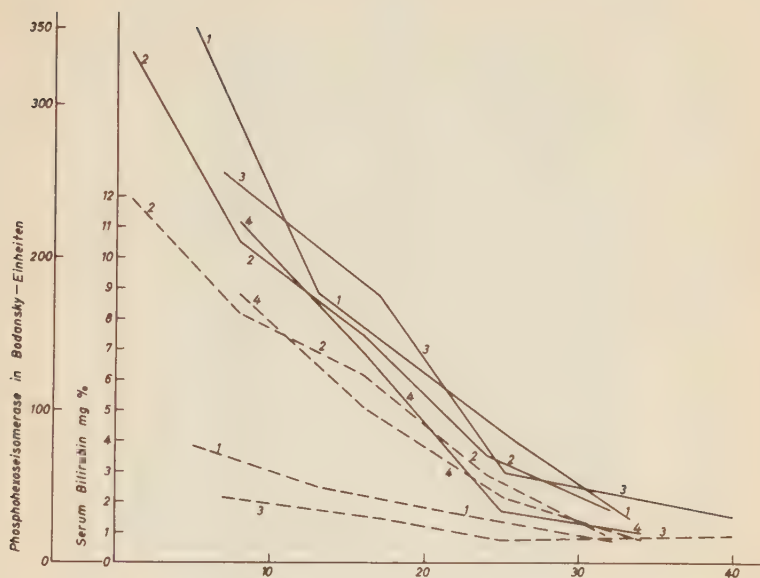


Abb. 5

Normalisierung der Serum-Phospho-Hexose-Isomerase und des Serum Bilirubin während des Heilungsverlaufes bei den gleichen an Virus-Hepatitis erkrankten 4 Patienten wie auf Abbildung 4

— = PHI - - - - - = Bilirubin

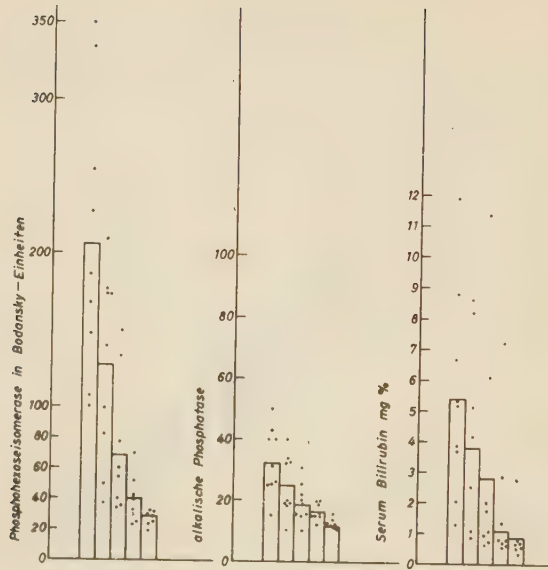


Abb. 6

Normalisierung der Serum-Phospho-Hexose-Isomerase-Aktivität, der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins während des Heilungsverlaufes bei Virus-Hepatitis und ihre mittleren Werte.

Tabelle 6
PHI-Aktivität im Serum der mit akuter Hepatitis erkrankten Patienten

bei der Aufnahme in der Klinik und während der Behandlung

Nr.	Name	Alter	P H I E					Alkalische Phosphatase E.					Bilirubin gesamt mg %					Takata					Thymol E				
			1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo
1	M. J.	♂	350	178	78	30	24	50	32	25	20	13	3,87	2,5	1,2	0,59	-	90	90	100	100	-	+	+	+	+	+
2	S. B.	♂	385	210	150	70	33	40	32,5	20	15,7	12	11,9	8,2	6,1	2,9	0,85	90	80	90	100	100	+++	+++	++	+	+
3	J. B.	♀	257	176	60	40	27	40	34,3	22,9	20	14,5	2,07	1,05	0,64	0,70	0,70	60	70	80	90	90	6	6	4	4	-
4	P. P.	♂	224	140	34	24	20	25	19,5	19	16	12,5	8,8	5,12	2,02	1,4	0,75	80	80	90	90	100	++	++	+	+	+
5	R. H.	♂	186	176	136	52	33	31	19,7	15,8	15	12	6,7	8,6	11,4	7,2	2,8	70	60	60	80	80	10	10	7,7	7,5	4,5
6	M. E.	♂	169	100	55	42	30	43	40	31,2	19	16	1,35	1,09	1	0,75	0,44	80	90	90	100	100	8	8	6	4,5	4,5
7	J. M.	♀	149	39,2	35	33	29,7	26	18	15,8	13,9	13	5,32	2,51	1,15	0,78	0,80	80	80	90	90	100	+++	++	+	+	+
8	K. A.	♀	109	82	40	25	-	25	20	15,5	15,5	-	5,2	4,2	1,7	0,82	-	90	90	100	100	-	+++	+	+	+	-
9	B. W.	♀	100	50	28	-	-	15	10,9	10	-	-	3,7	0,82	0,72	-	-	80	90	100	-	-	+	+	+	-	-

Die anfänglich auf das Vier- bis Achtfache erhöhten Werte der Phospho-Hexose-Isomerase normalisierten sich jedenfalls in allen Fällen im Verlauf von 5 Wochen, bei einem Patienten (Nr. 9) mit einer nur leichten ikterischen Hepatitis waren nach 3 Wochen alle Werte normalisiert. Der leichte Grad dieser Erkrankung ließ sich auch an den nur gering erhöhten Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase und an den fast noch normalen Werten der alkalischen Phosphatase erkennen. Die alkalische Phosphatase erreichte höchstens das Fünffache der Normalwerte. Es scheint eine Korrelation zwischen der Höhe der Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase und der alkalischen Phosphatase zu bestehen, wenn diese auch nicht streng eingehalten ist (Patient Nr. 6), aber es besteht keine Korrelation zwischen der Höhe des Bilirubinspiegels und den Serumenzym-Aktivitäten. Die Serumlabilitätsproben waren, wie dies aus der Literatur bekannt ist, bei der akuten Hepatitis relativ uncharakteristisch verändert.

6. DISKUSSION

Die hier beschriebenen Enzyme zeigen bei den Patientengruppen mit den unterschiedlichen Erkrankungen ein recht unterschiedliches Verhalten. Der auffälligste Befund war, daß die Serum-Hexose-Isomerase bei den Patienten mit einem Karzinom relativ hohe Aktivitäten im Serum erkennen läßt. Diesem Enzym scheint deshalb eine besondere Bedeutung in der Differentialdiagnose maligner und benigner Verschlüsse der abführenden Gallenwege zuzukommen. Ob sich dieses Enzym bei der Frühdiagnose karzinomatöser Erkrankungen der Leber heranziehen läßt, scheint aufgrund des in Kapitel 2 Gesagten nicht sicher. Sehr hohe Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase zeigten besonders Patienten mit Lebermetastasen. In diesen Fällen war dann auch die alkalische Phosphatase deutlich im pathologischen Bereich. Da auch bei der akuten Hepatitis starke Erhöhungen der Phospho-Hexose-Isomerase-Aktivitäten gefunden werden, ist anzunehmen, daß ein Teil der im Serum nachweisbaren Aktivitäten aus zugrunde gehenden Leberparenchymzellen stammt. Auch die Transaminasen zeigen ja in derartigen Fällen leicht- bis mittelgradige pathologische Veränderungen. Unklar bleibt nach wie vor, weshalb gerade die Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase bei anderen malignen Erkrankungen ohne Lebermetastasen auf das Zwei- bis Dreifache der Norm ansteigen. Ob sich die Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase in einzelne Isoenzymfraktionen aufteilen lassen, ist bisher unseres Wissens noch nicht bekannt. Bei nicht karzinomatös bedingten Erkrankungen sind die nachweisbaren Veränderungen der Plasmaenzyme zu denen des erkrankten Organs zum Teil spiegelbildlich, zum Teil gehen sie ihnen parallel (39). Beim Tumorträger verhält sich die Erhöhung der Laktathydrogenase im Plasma der des Gewebes proportional. Die Vermehrung im Tumorgewebe ist aber gegenüber dem Mutterboden nicht so stark, daß etwa das Konzentrationsgefälle die Aktivitätssteigerung im Serum allein

erklären könnte (28). Außerdem wurde bei Transplantation von Karzinom- und Sarkomgewebe bei der Ratte im Gegensatz zu der von normalem Gewebe wie Leber und Milz eine deutliche Erhöhung der Laktat-Hydrogenase im Plasma gefunden. Dies spricht eher dafür, daß ein Teil auch der Phospho-Hexose-Isomerase aus den Zellen des Tumors und nicht nur aus denen des Mutterbodens des Tumorwachstums freigesetzt wird, zumal auch andere Organe, in denen der Tumor sich ebenso infiltrativ ausbreitet, in den Zellen des Mutterbodens hohe Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase besitzen (31). Bei fortgeschrittenen Tumoren werden auch andere Organe als Quelle der Erhöhung der Enzymaktivitäten in Erwägung gezogen. So wird von WHITE vor allem die Muskulatur genannt, auf deren Substanzverlust er bei kachektischen Patienten die Steigerung der Laktat-Hydrogenase im Plasma zurückführt (50). Auch an die bei Krebserkrankungen allgemein verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten müßte in diesem Zusammenhang gedacht werden (22). Bei den Transaminasen, die gegenüber den Normalwerten bei Früh- und Spätstadien der Tumorgruppen eine statistisch gesicherte Erhöhung zeigen, wird dies eher als ein Zeichen einer toxischen Fernschädigung oder metastasenbedingten Zerstörung des Organs angesehen (31). Aus einer Erhöhung der Phospho-Hexose-Isomerase läßt sich sicher nicht automatisch auf eine Tumorerkrankung schließen, da auch andere Erkrankungen eine Aktivitätserhöhung dieses Enzyms verursachen. Ob die Untersuchungen der Isoenzyme weitere differentialdiagnostische Möglichkeiten eröffnen, ist noch nicht zu übersehen. Finden sich aber bei einem Verschlaußiktus neben erhöhtem Bilirubin und alkalischer Phosphatase erhöhte Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase, so läßt sich dies als Zeichen eines malignen Verschlusses deuten.

Bei den akuten und chronischen Lebererkrankungen scheint die Phospho-Hexose-Isomerase gegenüber den Transaminasen keinen wesentlichen Vorteil zu bieten, zumal sich die Transaminasen heute rasch und billig

bestimmen lassen. Warum das ein Enzym bei einer akuten Lebererkrankung trotz etwa gleicher intrazellulärer Enzymaktivitäten das Hundertfache der Norm und ein anderes Enzym nur das Zwei- bis Dreifache der Norm erreicht, ist nur unter Berücksichtigung aller oben aufgeführter Faktoren und auch dann manchmal nur schwer zu verstehen. Bei der Hepatitis nimmt man an, daß das Ausmaß der Serumenzym-Aktivitätserhöhungen mit dem Grad der Zellschädigung parallel geht. Bei der akuten Hepatitis oder auch bei Vergiftungen, wo sich im histologischen Präparat ausgedehnte Zellnekrosen nachweisen lassen, finden sich deshalb in der Regel die höchsten Serumenzym-Aktivitätssteigerungen (3, 23). Wahrscheinlich ist aber zur Erhöhung der Aktivitäten schon eine Störung der Membranfunktion der Zellen ausreichend, bei der es zu einem Austritt von Enzymprotein in den extrazellulären Raum und in das Blut kommt, ohne daß die Zelle deshalb zugrunde gehen müßte. Darauf deuten Versuche, z.B. mit Aszites-Tumorzellen hin (48, 49, 52, 53). Ob bei den chronischen Lebererkrankungen die erhöhten Serumenzym-Aktivitäten auf eine gesteigerte Nekroserate oder auf ein "Leckwerden" der Leberparenchymzellen zurückzuführen sind, läßt sich aufgrund unserer Versuchsanordnung nicht entscheiden. Ebenso schwer ist es zu sagen, ob die leicht- bis mittelgradigen Aktivitätserhöhungen der Phospho-Hexose-Isomerase bei Verschlußikterus darauf zurückzuführen sind, daß Teile oder die Hauptmenge dieses Enzyms mit der Galle ausgeschieden werden, wie man dies z.B. von der alkalischen Phosphatase her vermutet (34). Da wir aber Patienten mit normaler Phospho-Hexose-Isomerase-Aktivität fanden (Tabelle 2 Pat. 1, 10, 12), bei denen wir hohe Werte der alkalischen Phosphatase bestimmen konnten, ist es eher wahrscheinlich, eine Erhöhung der Phospho-Hexose-Isomerase auf eine Leberzellschädigung zurückzuführen, die mehr oder weniger rasch und stark als Folge des Gallenwegverschlusses auftritt, wie man dies auch von den Transaminasen vermutet.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 50 Patienten mit akuten und chronischen Lebererkrankungen und bei 13 Patienten mit einem Karzinom bestimmten wir die Aktivität der Phospho-Hexose-Isomerase und verglichen sie mit anderen Laborbefunden, besonders dem Serum-Bilirubinspiegel und den Aktivitäten der alkalischen Phosphatase. Das Enzym gilt als guter Indikator für karzinomatöse Erkrankungen und auch bei unseren Karzinompatienten, von denen die meisten schon Lebermetastasen hatten, fanden wir hohe Enzymaktivitäten im Serum. Bei den leberkranken Patienten fanden sich die höchsten Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase bei akuter Hepatitis und normale bis gering erhöhte Aktivitäten bei den Patienten mit chronischer Hepatitis, Leberzirrhose und Verschlaußikterus. Die alkalische Phosphatase fanden wir in guter Übereinstimmung mit der Literatur, besonders beim Verschlaußikterus, weniger bei Lebermetastasen, meist deutlich pathologisch. Die akute Virus-Hepatitis verursachte gering- bis mittelgradige Aktivitätserhöhungen der alkalischen Phosphatase im Serum. Besonders bei der Differentialdiagnose eines Verschlaußikterus durch einen Stein oder durch ein Karzinom empfiehlt sich die Bestimmung der Phospho-Hexose-Isomerase, da bei einem malignen Verschlauß, besonders in einem fortgeschrittenen Stadium, pathologische Aktivitäten der Phospho-Hexose-Isomerase zu erwarten sind, während wir die Aktivitäten dieses Enzyms bei nicht malignem Verschlaußikterus meist nur im leicht pathologischen Bereich fanden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) D'Addobbo, A., Untersuchungen über die ¹³¹J-Markierung
Klaus, D. von Lactatdehydrogenase.
Acta Isotopica 1 (1961) 39

- 2) Amelung, D. Untersuchungen zur Größe der Eliminations-
geschwindigkeit von Fermenten aus dem
Kaninchen-Serum.
Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiol.
Chemie 318 (1960) 219

- 3) Amelung, D. Fermentdiagnostik interner Erkrankungen.
Stuttgart 1964 (Thieme Verlag)

- 4) Bodansky, O. Serum phosphohexose isomerase in cancer.
I. Methode of determination and establish-
ment of range of normal values.
Cancer 7 (1954) 1191

- 5) Bodansky, O. Serum phosphohexose isomerase in cancer.
II. As an index of tumor growth in meta-
static carcinoma of the breast.
Cancer 7 (1954) 1200

- 6) Bodensky, O. Serum phosphohexose isomerase in cancer.
III. As an index of tumor growth in meta-
static carcinoma of the prostate.
Cancer 8 (1955) 1087

- 7) Bodansky, O. Serum phosphohexose isomerase in cancer.
IV. Comparison with serum-phosphogluco-
mutase activity in metastatic cancer.
Cancer 10 (1957) 865

- 8) Bodansky, O. Serum phosphohexose isomerase.
J. Biol. chem. 202 (1953) 829

- 9) Bodansky, O. Effect of 6-methylpurine phosphohexose
isomerase and lactic dehydrogenase activities
of plasma, erythrocytes, liver, and skeletal
muscle.
Cancer Research 18 (1958) 687

- 10) Bruns, F.H., Bestimmung und Eigenschaften der Phospho-
Hinsberg, K. hexoseisomerase des Serums.
Biochem. Zeitschrift 325 (1954) 532

- 11) Bruns, F.H.,
Jacob, W. Studien über Serumenzyme bei Erkrankungen
der Leber. Die Aktivität der Phosphohexose-
isomerase, Aldolase und alkalischen Phos-
phatase.
Klin. Wschr. 32 (1954) 1041

- 12) Bruns, F.H.,
Wollenweber, J. Serumenzyme als Indikatoren der experi-
mentellen CCl_4 -Leberschädigung und ihrer
therapeutischen Beeinflussung.
Klin. Wschr. 19 (1962) 995

- 13) Dunn, M.,
Martins, J.,
Reissmann R. The disappearance rate of glutamic oxalacetic
transaminase from the circulation and its
distribution in the body's fluid compartments
and secretions.
J. Lab. Clin. Med. 51 (1958) 259

- 14) Fleisher, G.A.,
Wakim, K.G. Transaminase in canine serum and cerebro-
spinal fluid after carbon tetrachloride poison-
ing and injection of transaminase concentra-
tes.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 31 (1956) 640

- 15) Fleisher, G.A.,
Wakim, K.G. The fate of enzymes in body fluids and
experimental study.
I. Disappearance rates of glutamic-pyruvic
Transaminase under various conditions.
J. Lab. Klin. Med. 61 (1963) 76

- 16) Forster, G.,
Jenny, E. Der 1-Phosphofructaldolase-Test in der
Leberdiagnostik.
Helv. Med. Acta 26 (1959) 673

- 17) Francis, G.,
Mulligan, W.,
Wormall, A. Labelling of proteins with jodine-131 Sulphur-
35 and phosphorus-32.
Nature 167 (1951) 748

- 18) Franken, F.H. Die Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Trans-
aminase bei Leberkrankheiten.
Klin. Wschr. 24 (1957) 1203

- 19) Gelb, D.,
West, M.,
Zimmermann, H. J. Serum enzymes in disease.
IX Analysis of factors responsible for elevated
values in infections mononucleosis.
Amer. J. Med. 33 (1962) 249

- 20) Goldstein, F.,
Seligson, D.,
Bockus, H. L. Serum glutamic oxalacetic transaminase
and iron in the differential diagnosis of
jaundice.
Gastroenterology 36 (1959) 487
- 21) Griffith, M. M.,
Beck, J. C. The value of serum phosphohexose isomerase
as an index of metastatic breast carcinoma
activity.
Cancer 16 (1963) 1032
- 22) Haug, H. Enzymaktivitäten der LDH, MDH, ALD,
GOT und GPT im menschlichen Serum
und Plasma und in Erythrocyten bei Poly-
cythaemia vera.
Klin. Wschr. 44 (1966) 702
- 23) Hess, B. Enzyme im Blutplasma.
Stuttgart 1962 Thieme Verlag
- 24) Hess, B.,
Raftopoulos, R. Über die Apfelsäuredehydrogenase in mensch-
lichem Serum im Liquor cerebrospinalis und
anderen Körperflüssigkeiten.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 204 (1957) 97
- 25) Hill, B. R.,
Levi, C. Elevation of a serum component in neoplastic
disease.
Cancer Res. 14 (1954) 513
- 26) Hill, H. J. Serum lactate dehydrogenase in cancer patients.
J. Nat. Cancer Institute 18 (1957) 307
- 27) LaDue, J. S. Serum Glutamic oxalacetic transaminase,
lactic dehydrogenase, glutamic pyruvic
transaminase activity in evaluation of heart
muscle damage.
Amer. J. Cardiology 1 (1958) 308
- 28) Lenta, M. P.,
Riehl, M. A. Dehydrogenase studies of tissue from normal
and tumor-bearing mice.
II. Lactic and maltic dehydrogenases.
Cancer Res. 9 (1949) 47
- 29) Lohmann, K. Über Phosphorylierung und Dephosphory-
lierung. Bildung der natürlichen Hexose-
monophosphorsäure aus ihren Komponenten.
Biochem. Zeitschrift 262 (1933) 137

- 30) Massarat, S. Studien über Schwundrate und Alterung der zugeführten J 131-markierten, homologen GOT und GPT beim Schwein. Verh. Dtsch. Ges. Inner. Med. 71 (1964) 946
- 31) Merten, R., Solbach, H. G. Enzymverteilungsmuster des glycolytischen Systems und Citronensäurecyclus im Plasma Krebskranker. Klin. Wschr. 39 (1961) 222
- 32) Myers, W. P. L., Bodansky, O. Comparison of serum phosphohexose isomerase activity and urinary calcium excretion in a patient with metastatic mammary carcinoma. Amer. J. Med. 25 (1957) 804
- 33) Reichard, H. Ornithine carbamyl transferase in dog serum on intravenous injection of enzyme, chole-
dochus ligation, and carbon tetrachloride poisoning. J. Lab. Clin. Med. 53 (1959) 417
- 34) Richterich, R. Enzymopathologie. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958 (Springer Verlag)
- 35) Roe, J. H. A colorimetric method for the determination of fructose in blood and urine. J. Biol. Chem. 107 (1934) 15
- 36) Rona, P. In: Handbuch biochemischer Arbeitsmethoden. Hrsg. Abderhalden E., Bd. 8, S. 301 Berlin 1915 (Urban und Schwarzenberg)
- 37) Schapira, F., Dreyfus, Y. C., Schapira, G. La durée de séjour dans le plasma de l'aldolase chez le lapin: étude à l'aide d'une Aldolase marquée à l'iode radioactif. Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 7 (1962) 829
- 38) Schmidt, E., Schmidt, F. W. Enzymmuster menschlicher Gewebe. Klin. Wschr. 19 (1960) 957
- 39) Schmidt, E., Schmidt, F. W. Zur Pathophysiologie von enzymatischen Veränderungen bei Lebererkrankungen. In: Wildhist, E.: Fortschritte der Gastroenterologie, S. 302, München, Berlin (1960) (Urban und Schwarzenberg)

- 40) Schmidt, E.,
Schmidt, F. W. Physiologische Grundlagen der Leberenzym-
diagnostik.
Bibliothek Gastroenterologica, Fasc. 4
(1961) 15

- 41) Schmidt, E.,
Schmidt, F. W. Enzymmuster menschlicher Gewebe als Grund-
lage diagnostischer Verwertung.
Regensburger Jahrb. f. ärztl. Fortbildg. 12
(1964) 207

- 42) Schwartz, M. K.,
Greenberg, E.,
Bodansky, O. Comparative values of phosphatases and
other serum enzymes in following patients
with prostatic carcinoma.
Consideration of phosphohexose isomerase,
glutamic oxalacetic transaminase, isocitric
dehydrogenase, and acid and alkaline phos-
phatases.
Cancer 16 (1963) 583

- 43) Sibley, J. A. Significance of serum aldolase levels.
Ann. N. Y. Acad. Sciences 75 (1958) 339

- 44) Sibley, J. A.,
Lehninger, A. L. Aldolase in the serum and tissue of tumor-
bearing animals.
J. nat. Cancer Inst. 9 (1949) 303

- 45) Strandjord, P. E.,
Thomas, K. E.,
White, L. P. Studies on isocitric and lactic dehydrogen
in experimental myocardial infarction.
J. Clin. Investigation 38 (1959) 2111

- 46) Warburg, O.,
Christian, W. Gärungsfermente im Blutserum von Tumor-
Ratten.
Biochem. Zeitschrift 314 (1943) 399

- 47) Warburg, O.,
Christian, W.,
Griese, A. Wasserstoffübertragendes Co-Ferment, seine
Zusammensetzung und Wirkungsweise.
Biochem. Zeitschrift 282 (1935) 157

- 48) Warburg, O.,
Gawehn, K.,
Lange, G. Über das Verhalten von Ascites-Krebszellen
Zu Zymohexase.
Zeitschrift f. Naturforschung 9 b (1954) 109

- 49) Warburg, O.,
Hiepler, E. Versuche mit Ascites-Tumorzellen.
Zeitschrift f. Naturforschung 7b (1953) 193

- 50) White, L. P. Serum enzymes. II. Glycolytic enzymes in
patients with cancer and other diseases.
J. Nat. Cancer Inst. 21 (1958) 671

- 51) Wohlgemuth, J. Über eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des diastatischen Ferments. Biochem. Zeitschrift 9 (1908) 1
- 52) Wu, R. Leakage of enzymes from ascites tumor cells. Cancer Res. 19 (1959) 1217
- 53) Wu, R.,
Racker, E. Leakage of enzymes from ascites tumor cells. Fed. Proc. 17 (1958) 339
- 54) Wróblewski, F. The clinical significance of alterations in lactic dehydrogenase activity of body fluids. Amer. J. Med. Sci. 234 (1957) 301
- 55) Wróblewski, F. Clinical Significance of Serum enzyme alterations associated with myocardial infarction. Amer. Heart J. 54 (1957) 219
- 56) Wróblewski, F. The mechanisms of alteration in lactic dehydrogenase activity of body fluids. Ann. N. Y. Acad. Science 75 (1958) 322
- 57) Wróblewski, F. The clinical significance of transaminase activities of serum. Amer. J. Med. 27 (1959) 911
- 58) Wróblewski, F. Lactic dehydrogenase activity in Cancer diagnosis. Med. Clin. North. Amer. 45 (1961) 513
- 59) Wróblewski, F.,
Jervis, G.,
LaDue, J. S. The diagnostic, prognostic and epidemiologic significance of serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) alterations in acute hepatitis. Ann. Inter. Med. 45 (1956) 782
- 60) Wróblewski, F.,
LaDue, J. S. Serum glutamic oxalacetic transaminase as an index of liver destruction and disease. J. Lab. Clin. Med. 44 (1954) 958
- 61) Wróblewski, F.,
LaDue, J. S. Serum glutamic oxalacetic transaminase activity as an index of liver cell injury: A preliminary report. Ann. Intern. Med. 43 (1955) 343
- 62) Wróblewski, F.,
LaDue, J. S. Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and Hepatic disease. Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.) 91 (1956) 569

- 63) Wróblewski, F., Serum glutamic pyruvic transaminase (SG-T)
LaDue, J. S. in Hepatic disease: A preliminary report.
Ann. Intern. Med. 45 (1956) 801

- 64) Wróblewski, F., Mechanisms of body fluid enzyme alterations
Moore, A. E., in the absence of tissue necrosis.
Manso, C., J. Clin. Invest. 37 (1958) 943
Sugira, K.

- 65) Wróblewski, F., Isoenzymes and myocardial infarction.
Ross, E., New Engl. J. Med. 263 (1960) 531
Gregory, K.

Herrn Professor Dr. med. H. Franke danke ich für die Möglichkeit, daß ich an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik arbeiten durfte sowie für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Professor Dr. med. H. Kleinfelder bin ich für die Überlassung des Themas zu großem Dank verpflichtet.

Ihm und Herrn Dr. H. Haug danke ich weiter für Literaturhinweise und Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 16. September 1926 wurde ich in Abadan/Iran als Tochter des verstorbenen Sayyid Dschani und seiner Ehfrau Kobra geboren. Nachdem ich die sechsklassige Volksschule in Abadan besucht hatte, arbeitete ich als Krankenschwester im Schulgesundheitsamt. Gleichzeitig besuchte ich die Abendschule und schloß sie mit dem Abitur im Jahre 1951 ab.

Im November 1954 kam ich nach Deutschland und studierte in Göttingen, Mainz und Würzburg Medizin. Im Oktober 1957 legte ich in Mainz das Physikum und nach Fortsetzung des Studiums in Würzburg am 7. September 1962 das Staatsexamen ab. Als Medizinalassistentin war ich in der Universitäts-Nervenlinik, Chirurgischen Universitätsklinik, Medizinischen Poliklinik und Universitätsfrauenklinik in Würzburg tätig. Seit 1. September 1965 arbeite ich als Assistentin an der Universitäts-Kinderklinik.

Im April 1960 heiratete ich Radjabali Herawi. Meine Tochter Nahid-Ingrid wurde am 22. Mai 1961 geboren.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Nasrat Herawi

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143